

Atresia esofagea e fistole: terapia e follow-up

Esophageal atresia and fistulas: treatment and follow-up

Federica Porcaro, Francesca Petreschi, Renato Cutrera

UOC Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Piazza di S. Onofrio 4 - 00165 Roma – Italia

Corrispondenza: Federica Porcaro **e-mail:** federica.porcaro@opbg.net

Riassunto: L'atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea è una malformazione congenita del tratto gastrointestinale spesso complicata da disturbi respiratori. Questi ultimi sono verosimilmente secondari ad anomalie anatomiche associate delle vie aeree e/o ad alterazioni funzionali residue delle stesse. La tracheomalacia è l'alterazione più frequentemente descritta quale causa di disturbi respiratori nei primi anni di vita in questo gruppo di pazienti. Quale conseguenza delle frequenti esacerbazioni respiratorie, alcuni bambini presentano un quadro di iperreattività bronchiale per la quale risulta necessaria la prescrizione di un'adeguata profilassi. In ragione della complessità e comorbidità rilevata nei casi di atresia esofagea con e senza fistola, la gestione multidisciplinare di questo gruppo di pazienti risulta mandatoria.

Parole chiave: atresia esofagea, fistola tracheo-esofagea, tosse, asma, età pediatrica.

Summary: Esophageal atresia with or without tracheo-esophageal fistula is a congenital anomaly often complicated by respiratory symptoms. These are due to associated airway anomalies, both anatomic and functional. In affected patients, tracheomalacia is the most frequent cause of respiratory problems in the first years of life. Children with recurrent respiratory infections have bronchial hyperreactivity for which a prophylactic treatment is often necessary. Due to the presence of comorbidity, a multidisciplinary evaluation is mandatory in order to improve long term respiratory outcomes.

Keywords: esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula, cough, asthma, children.

INTRODUZIONE

L'atresia esofagea (AE) con o senza fistola tracheo-esofagea (FTE) è una malformazione congenita caratterizzata dall'interruzione della continuità dell'esofago e dall'anomala comunicazione delle vie digestive con le vie aeree. Il fisiologico processo di compartimentalizzazione dell'intestino primitivo durante il periodo embriogenetico comporta l'origine della trachea e dell'esofago rispettivamente dalla porzione ventrale e dorsale dell'intestino primitivo (1). Alterazioni a carico di tale processo risultano alla base di differenti anomalie dell'albero tracheo-bronchiale e/o dell'apparato digestivo, quali il *cleft* laringo-tracheo-esofageo, l'atresia della trachea, la stenosi esofagea isolata e la FTE isolata (1). Tuttavia, l'AE risulta essere il difetto più comune, presentandosi in circa 1:3500 nati vivi (2).

In meno del 10% dei casi, la diagnosi prenatale risulta possibile in ragione del riscontro ecografico di *polidramnios* e mancata visualizzazione dello stomaco (3). Il riscontro di scialorrea, rigurgito o vomito e della mancata pervietà del lume esofageo rilevata tramite la mancata progressione del sondino nasogastrico lungo l'esofago permettono di confermare la diagnosi post-natale.

La classificazione anatomica di Gross – più comunemente usata – definisce cinque tipologie di AE (3):

- tipo A (AE senza FTE);
- tipo B (AE con FTE prossimale);
- tipo C (AE con FTE distale);
- tipo D (AE con FTE prossimale e distale);
- tipo E (FTE isolata).

Il tipo C rappresenta circa l'87% di tutte le forme di AE, seguito dai tipi A (8%), E (4%) ed infine B e D (1%) (5).

Il trattamento chirurgico viene routinariamente eseguito nei primi giorni di vita. Tuttavia, in relazione alla tipologia della malformazione oltre che alla distanza dei monconi esofagei, l'intervento correttivo può richiedere multiple sedute.

Nel 50% dei casi, tale malformazione si associa ad altre anomalie, quali quelle cardiache, renali, scheletriche e dell'apparato digerente, potendo configurare specifici quadri (sindromi o associazioni) variabilmente sostenuti da mutazioni genetiche (6, 7). La sopravvivenza dipende dalla presenza di altre anomalie associate, potendo raggiungere circa il 95% nei pazienti affetti da AE ± FTE isolate (8). Lo sviluppo di complicanze a breve e lungo termine e di co-morbidità gastrointestinali e/o respiratorie può influire sulla qualità di vita durante l'infanzia e l'adolescenza.

Di seguito verranno affrontate le complicanze respiratorie a breve e lungo termine nei pazienti affetti da AE con e senza FTE.

CAUSE DEI DISTURBI RESPIRATORI

L'insorgenza dei disturbi respiratori nei pazienti affetti da AE con e senza FTE presenta una eziologia multifattoriale (Figura 1). L'anomalo processo di compartimentalizzazione verosimilmente sostenuto da alcuni fattori di crescita, quali il VGF (*Vascular Growth Factor*) e il FGF (*Fibroblast Growth Factor*), si associa talvolta ad un anomalo sviluppo dell'intero albero tracheo-bronchiale (*cleft* laringeo, agenesia degli anelli tracheali, atresia o stenosi bronchiale), che contribuisce al peggioramento dei sintomi respiratori (1). A ciò si aggiunge la malacia tracheale residua nel punto d'insorgenza della FTE, talvolta associata a broncomalacia nei casi in cui i bronchi principali siano compressi *ab estrinseco* da strutture vascolari aberranti. I tratti malacici delle vie aeree – sede di frequenti fenomeni ostruttivi in ragione della facile collassabilità delle pareti delle vie aeree – presentano un *deficit* della *clearance* muco-ciliare. Quest'ultimo, sostenuto altresì dall'alterazione del riflesso della tosse spesso secondario al danno iatrogeno dell'innervazione esofagea e tracheale, contribuisce al ristagno delle secrezioni respiratorie all'interno delle vie aeree, con conseguente tendenza alla sovra-infezione delle stesse, nonché all'attivazione di un processo infiammatorio locale spesso sottostante la sintomatologia respiratoria persistente e ricorrente (9).

Infine, la possibile presenza di paralisi cordale (primitiva o secondaria), di dismotilità esofagea favorente il reflusso gastro-esofageo (RGE), e di stenosi dell'esofago in corrispondenza del tratto anastomotico favoriscono la comparsa di disturbi della deglutizione, cui talvolta conseguono fenomeni di micro-inalazione di materiale gastrico all'interno delle vie aeree (9, 11).

TIPOLOGIA DEI DISTURBI RESPIRATORI A BREVE E LUNGO TERMINE

I disturbi respiratori a breve termine sono frequentemente correlati alle complicanze insorte nel periodo post-chirurgico, quali la ricorrenza della FTE e la deiscenza o la stenosi dell'anastomosi (12). Lo sviluppo di polmonite, atelettasia polmonare, versamento pleurico e pneumotorace si associa spesso alla comparsa di deiscenza dell'anastomosi. Diversamente, la ricorrenza della FTE – che si verifica nel 5-10% dei casi, presentandosi tanto nell'immediato periodo post-operatorio, quanto a distanza dal tempo chirurgico – si caratterizza per la comparsa di sintomi quali tosse cronica, tosse e cianosi in occasione dei pasti, broncospasmo e polmonite ricorrente.

In ragione della tracheomalacia residua, della eventuale presenza di alterazioni associate dell'albero tracheobronchiale e dell'iper-reattività delle vie aeree, i pazienti con pregressa AE con e senza FTE possono presentare una sintomatologia respiratoria ricorrente durante l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta. Tale sintomatologia, caratterizzata da apnea, stridore, *wheezing* ricorrente, tosse metallica persistente, polmonite ricorrente, asma bronchiale, asma da sforzo e ridotta tolleranza allo sforzo fisico, richiede un'attenta valutazione specialistica pneumologica, finalizzata a migliorare l'*outcome* polmonare (12).

Sebbene il quadro ventilatorio ostruttivo sia quello maggiormente frequente, il quadro ventilatorio restrittivo, talvolta descritto in questo gruppo di pazienti, è strettamente dipendente dall'entità della malformazione della gabbia toracica e della scoliosi secondari all'intervento e alla tipologia di approccio chirurgico (13, 14).

A differenza della sintomatologia gastrointestinale (RGE) che migliora con la crescita, l'iperreattività bronchiale e l'asma bronchiale tendono a persistere anche in età adulta (15). La persistenza dei disturbi respiratori potrebbe essere correlata alla presenza di anomalie associate delle vie aeree, alterazioni anatomiche secondarie al trattamento chirurgico, comorbidità (RGE e bronchiectasie), diatesi atopica o esposizione al fumo di tabacco.

ANOMALIE ASSOCIATE DELLE VIE AEREE

La prevalenza di anomalie laringo-tracheali nei pazienti con AE con o senza FTE si aggira intorno al 40% (16). La tracheomalacia è l'alterazione più frequentemente descritta in questo gruppo di pazienti (17). Sebbene la malacia sia spesso secondaria all'anomalo sviluppo delle pareti tracheali nel punto di origine della FTE, talvolta può dipendere dalla presenza di anomalie dei grossi vasi che circondano la trachea. In questi casi, la compressione della trachea è più frequentemente determinata dall'arteria innominata, dall'arco aortico bovino, dalla succlavia sinistra aberrante e dall'arco aortico destro-posto (18).

La paralisi cordale mono o bilaterale, la stenosi sottoglottica, l'ipoplasia tracheale o il *cleft* laringeo rientrano anch'essi tra le cause di morbidità respiratoria. La presenza della tasca tracheale residua nel punto di origine della FTE favorisce il ristagno delle secrezioni respiratorie, nonché la loro sovra-infezione, con conseguente comparsa e persistenza di infezioni respiratorie delle basse vie aeree. Il rischio di confezionamento di tracheotomia e/o di decesso per insufficienza respiratoria è descritto come superiore nei pazienti con AE e FTE associata ad anomalie laringo-tracheali piuttosto che nei pazienti con AE e FTE isolata (16).

SINDROMI, ASSOCIAZIONI ED ANOMALIE CROMOSOMICHE ASSOCIATE

La grande maggioranza dei pazienti con AE e/o FTE (90%) presenta un fenotipo clinico non ascrivibile all'interno di specifici quadri sindromici. Tuttavia, esistono diverse entità cliniche geneticamente determinate in cui la prevalenza di AE e/o di FTE risulta variabile (Tabella 1). Le anomalie cardiache descritte nel contesto di tali quadri (pervietà del dotto di Botallo, atresia dell'arteria polmonare, difetto del setto interatriale, difetto del setto interventricolare, tetralogia di Fallot, *truncus arteriosus*, canale atrioventricolare unico, ventricolo destro a doppia uscita e vena cava superiore persistente) sono spesso associate ad alterazione dell'emodinamica polmonare e dunque della funzione polmonare. Di fatti, l'inalazione di istamina in pazienti cardiopatici determina una maggiore caduta della saturazione transcutanea di O₂ in confronto con quanto osservato in pazienti affetti esclusivamente da asma bronchiale (19). Ciò chiarisce la maggiore iperreattività bronchiale nei pazienti cardiopatici e per di più affetti da AE con e senza FTE.

IL FOLLOW-UP BRONCOPNEUMOLOGICO

Poiché ad oggi non sono riportate linee guida che standardizzino la gestione delle complicanze respiratorie in questo gruppo di pazienti (20), si ritiene necessaria la valutazione da parte dello pneumologo pediatra dei pazienti che presentino una sintomatologia respiratoria ricorrente (apnea, stridore, tosse cronica, bronchite asmatica, polmonite o ridotta tolleranza allo sforzo fisico). La raccolta dei dati anamnestici ed una valutazione clinica che includa la rilevazione dei parametri ausologici e l'andamento dell'accrescimento staturale-ponderale rappresentano fasi necessarie nell'ambito del processo decisionale medico. La scelta dell'avvio di una terapia preventiva potrebbe risultare ragionevole in presenza di un dato anamnestico (diatesi atopica,

storia di bronchiolite, bronchiti asmatiche ricorrenti e/o polmonite ricorrente monolaterale) e clinico suggestivi di iperreattività bronchiale. Qualora tale scelta terapeutica non dovesse sortire effetti benefici sulla sintomatologia riferita, la decisione di sottoporre il bambino ad ulteriori accertamenti (laboratoristici e strumentali) dovrebbe essere presa in considerazione (Tabella 2).

In relazione a quanto rilevato nel corso degli accertamenti, il clinico dovrà in seguito personalizzare il trattamento (Tabella 3) e prevedere una valutazione periodica e multidisciplinare al fine di monitorare l'andamento clinico della problematica respiratoria ed ottimizzare l'*outcome* polmonare.

Tab. 1: Sindromi, associazioni e alterazioni cromosomiche associate ad atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea e anomalie cardiache.

Sindromi/associazioni/ cromosomopatie	Loci genetici	Malformazioni cardiache
Sindrome di Feingold	MYCN	PDA, CAV, T4F
Sindrome CHARGE	CHD7	PDA, CAV, T4F
Sindrome AEG	SOX2	PDA, CAV, T4F
Sindrome di Opitz	MID1 (X-linked) TBX1	PDA, DIA, DIV, VCS persistente
Associazione VACTERL	FOX GENE CLUSTER HOXD13 ZIC3 PTEN	CAV, VDDU, T4F
Delezione 17q22q23.3	NOG	PDA, AP, DIA, DIV, TA
Trisomia 13	--	DIV, DIA, TF4
Trisomia 18	--	DIV, DIA, VDDU, T4F
Trisomia 21	--	DIV, DIA, CAV, T4F

PDA, pervietà del dotto di Botallo; CAV, canale atrioventricolare; T4F, tetralogia di Fallot; DIA, difetto del setto interatriale; DIV, difetto del setto interventricolare; VCS, vena cava superiore; VDDU, ventricolo destro a doppia uscita; AP, atresia della valvola polmonare; TA, truncus arteriosus.

Tab. 2: Accertamenti laboratoristici e strumentali richiesti in caso di sintomi respiratori ricorrenti nonostante l'avvio di terapia preventiva.

Sospetto clinico	Indagini laboratoristiche/strumentali
Atopia	Dosaggio IgE totali e IgE specifiche, SPT
Deficit immunitario	Dosaggio Ig e sottoclassi, sottopopolazioni linfocitarie
Asma	Spirometria pre- e post-salbutamolo, test da sforzo
Tracheo-broncomalacia	LTBS (broncoscopio flessibile)
Cleft laringeo	LTBS (broncoscopio rigido)
Ricorrenza della FTE	LTBS con BAL + EGDS
Polmonite da inalazione	Radiografia torace, salivogramma, VFS, ricerca di macrofagi lipidizzati su BAL
Reflusso gastro-esofageo	pH-impedenzometria
Bronchiectasie	TC torace senza mdc
Anomalie cardiache/vascolari	Ecocardiogramma/TC torace con mdc

SPT, *skin prick tests*; LTBS, laringo-tracheo-broncoscopia; BAL, lavaggio broncoalveolare; EGDS, esofago-gastro-duodenoscopia; VFS, videofluoroscopia; TC, tomografia computerizzata.

Tab. 3: Interventi terapeutici mirati da considerare nei pazienti con pregressa atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea.

Problematica respiratoria	Trattamento preventivo	
Iperreattività bronchiale	Broncodilatatore inalatorio Steroide inalatorio	Profilassi con palivizumab* Vaccinazione antinfluenzale annuale Trial con terapia anti-RGE§
Bronchite/polmonite ricorrente	Antibiototerapia precoce, ad ampio spettro Fisioterapia respiratoria	
Tracheo-broncomalacia severa	Supporto ventilatorio non invasivo Aortopessi/tracheopessi Confezionamento di tracheotomia	
Bronchiectasie	Profilassi con azitromicina Fisioterapia respiratoria	
Patologia polmonare da inalazione	Riabilitazione deglutitoria Sospensione dell'alimentazione per os Confezionamento di gastrostomia	

* In caso di età inferiore ad un anno (legge 648/96, Determina 1234/2016 del 15.9.2016).

§ Qualora si ritenga che il reflusso gastro-esofageo possa avere un ruolo nel peggioramento della sintomatologia respiratoria.

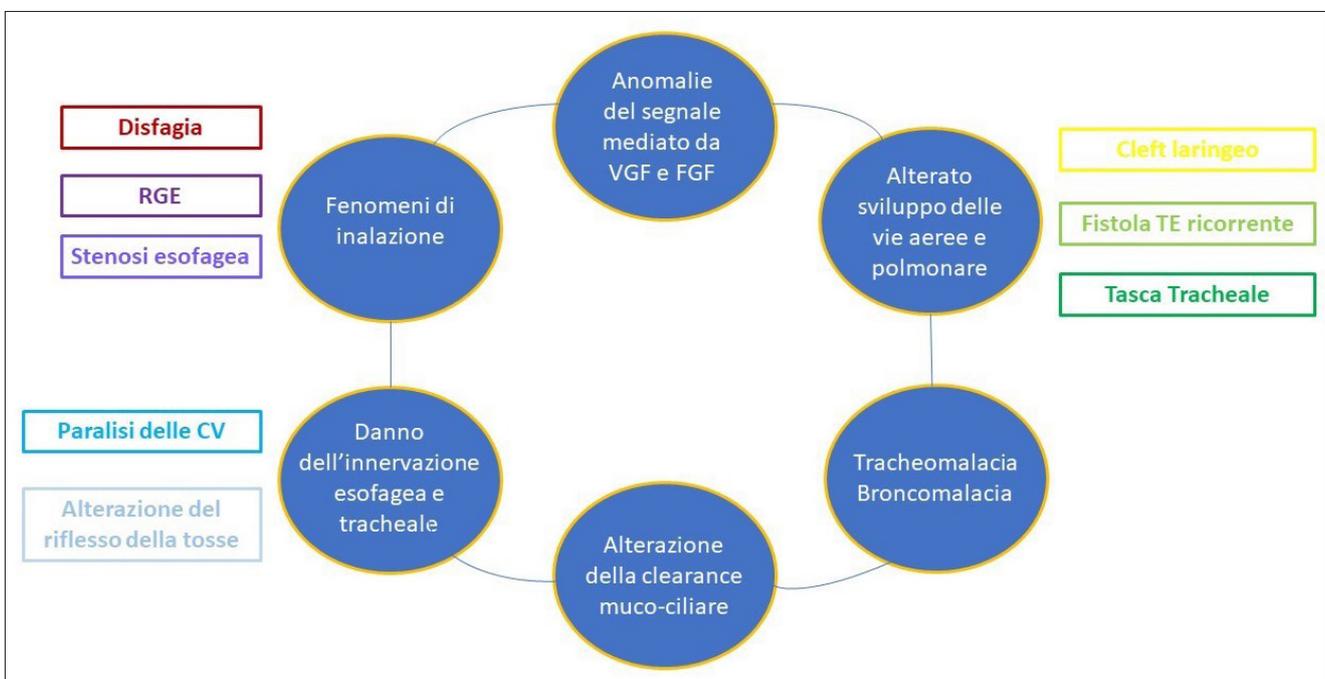


Fig. 1: Eziologia multifattoriale dei disturbi respiratori nei pazienti affetti da atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Fausett SR, Klingensmith J. *Compartmentalization of the foregut tube: developmental origins of the trachea and esophagus*. WIREs Dev Biol 2012; 1: 184-202.
- (2) Garabedian C, Vaast P, Bigot J, et al. *Esophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and prognosis*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2014; 43: 424-430.
- (3) Shulman A, Mazkereth R, Zalel Y, et al. *Prenatal identification of esophageal atresia: the role of ultrasonography for evaluation of functional anatomy*. Prenat Diagn 2002; 22: 669-674.
- (4) Gross RE. *The surgery of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1957.
- (5) Harmon CM, Coran AG. *Congenital anomalies of the esophagus*. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL, eds. *Pediatric surgery*. St. Louis, MO: Mosby; 1998; 941-967.
- (6) Shaw-Smith C. *Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology*. J Med Genet 2006; 43: 545-554.

- (7) de Jong ME, Felix JF, de Klein A, et al. *Etiology of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: "Mind the Gap"*. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 215-222.
- (8) Lopes PJ, Keys C, Pierro A, et al. *Oesophageal atresia: improved outcome in high risk groups?* *J Pediatr Surg* 2006; 41: 331-334.
- (9) Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, et al. *ERS Statement on Tracheomalacia and Bronchomalacia in Children*. *Eur Respir J* 2019; 54. pii: 1900382.
- (10) Kovesi T, Porcaro F, Petreschi F, et al. *Vocal cord paralysis appears to be an acquired lesion in children with repaired esophageal atresia/tracheoesophageal fistula*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 112: 45-47.
- (11) Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. *ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 550-570.
- (12) Patria MF, Ghislanzoni S, Macchini F, et al. *Respiratory Morbidity in Children with Repaired Congenital Esophageal Atresia with or without Tracheoesophageal Fistula*. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1136-1149.
- (13) Malmström K, Lohi J, Lindahl H, et al. *Longitudinal follow-up of bronchial inflammation, respiratory symptoms, and pulmonary function in adolescents after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula*. *J Pediatr* 2008; 153: 396-401.
- (14) Sistonen S, Malmberg P, Malmström K, et al. *Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults*. *Eur Respir J* 2010; 36: 1106-1112.
- (15) Leibovitch L, Zohar I, Maayan-Mazger A, et al. *Infants Born with Esophageal Atresia with or without Tracheo-Esophageal Fistula: Short- and Long-Term Outcomes*. *Isr Med Assoc J* 2018; 20: 161-166.
- (16) Conforti A, Valfrè L, Scuglia M, et al. *Laryngotracheal Abnormalities in Esophageal Atresia Patients: A Hidden Entity*. *Front Pediatr* 2018; 6: 401-406.
- (17) Porcaro F, Valfrè L, Aufiero LR, et al. *Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 77-85.
- (18) Svetanoff WJ, Zendejas B, Smithers CJ, et al. *Great vessel anomalies and their impact on the surgical treatment of tracheobronchomalacia*. *J Pediatr Surg* 2019; pii: S0022-3468 30501-9.
- (19) Delacourt C, Hadchouel A, Toelen J, et al. *Long-term respiratory outcomes of congenital diaphragmatic hernia, esophageal atresia, and cardiovascular anomalies*. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 105-111.
- (20) Mirra V, Maglione M, Di Micco LL, et al. *Longitudinal Follow-up of Chronic Pulmonary Manifestations in Esophageal Atresia: A Clinical Algorithm and Review of the Literature*. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58: 8-15.